

1257

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро



(43) Дата международной публикации:
7 июня 2001 (07.06.2001)

РСТ

(10) Номер международной публикации:
WO 01/39794 A1

(51) Международная патентная классификация⁷: A61K
38/28, A61P 3/10

(21) Номер международной заявки: PCT/RU99/00463

(22) Дата международной подачи:
1 декабря 1999 (01.12.1999)

(25) Язык подачи: русский

(26) Язык публикации: русский

(30) Данные о приоритете:
99124800 30 ноября 1999 (30.11.1999) RU

(71) Заявитель (для всех указанных государств, кроме
(US): ОТКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТ-
ВО «КВАНТУМ САТИС» [RU/RU]; 113191 Моск-
ва, ул. Самаринская, д. 1/5 (RU) [OTKRYTOE AK-
TIONERNOE OBSHESTVO «QUANTUM SA-
TIS», Moscow (RU)].

(72) Изобретатель; и

(75) Изобретатель/Заявитель (только для (US): MOREN-
KOVA Светлана Александровна [RU/RU]; 117292
Москва, Профсоюзная ул., д. 8, корп. 2, кв. 463 (RU)
[MORENKOVA, Svetlana Alexandrovna, Moscow
(RU)].

(74) Агент: ЧАЙКОВ Владимир Соломонович; 109088
Москва, Симоновский вал, д. 26, корп. 2, кв. 30
(RU) [CHAIKOV, Vladimir Solomonovich,
Moscow (RU)].

(81) Указанные государства (национально): BR, CA, JP,
US.

(84) Указанные государства (регионально): европей-
ский патент (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Опубликована
С отчётом о международном поиске.

В отношении двухбуквенных кодов, кодов языков и дру-
гих сокращений см. «Пояснения к кодам и сокращениям»,
публикуемые в начале каждого очередного выпуска Бюл-
летеня РСТ.

(54) Title: INSULIN-CONTAINING MEDICAMENT FOR PERORAL APPLICATION AND METHOD FOR THE
PRODUCTION THEREOF

(54) Название изобретения: ИНСУЛИНСОДЕРЖАЩЕЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО
ПРИМЕНЕНИЯ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Abstract: The invention relates to a medicament which can be used to cure diabetes mellitus and other kinds of pathology accompanied a hyperglycaemia or characterised by excessive albumiolysis and decreased synthesis thereof. The essence of the invention is an insulin-containing medicament for peroral application and a method for producing said insulin-containing medicament for peroral application. The insulin-containing medicament contains insulin immobilised on the red blood capsules of mammals with the presence of a binding agent. The method for producing said medicament comprises extracting erythrocytes from the mammal's blood by means of centrifugal forces, incubating the obtained eritrocites with insulin in presence of the binding agent and oscillation of a mixture, subsequent washing of the immobilised insulin with a physiological solution for several cycles and exposing the suspension in each cycle to the centrifugal forces. A stabilizer is then added to the immobilised insulin before the lyophilization thereof.

[Продолжение на след. странице]

WO 01/39794 A1



(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и может быть использовано для лечения сахарного диабета, а также при других видах патологии, сопровождающихся гипергликемией или характеризующихся повышенным распадом белка и сниженным его синтезом.

Сущность изобретения: инсулинсодержащее лекарственное средство для перорального применения и способ получения инсулинсодержащего лекарственного средства для перорального применения. Инсулинсодержащее лекарственное средство содержит инсулин, иммобилизованный на эритроцитах крови млекопитающих в присутствии сшивающего агента. Способ получения лекарственного средства, включает выделение эритроцитов из крови млекопитающих под воздействием центробежных сил. Инкубацию полученных эритроцитов с инсулином в присутствии сшивающего агента при маятниковом качании смеси. Последующую отмывку иммобилизованного инсулина физиологическим раствором в несколько циклов, при воздействии на суспензию в каждом цикле центробежными силами. К иммобилизованному инсулину затем добавляют стабилизатор и производят его лиофилизацию.

ИНСУЛИНСОДЕРЖАЩЕЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

5

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к области медицины и касается инсулинсодержащего лекарственного средства для перорального применения и способа его получения.

10

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Сахарный диабет – одно из наиболее распространенных тяжелых заболеваний, в основе которого лежит абсолютный или относительный недостаток гормона поджелудочной железы – инсулина.

15

Инсулин является полипептидным гормоном с молекулярной массой 6000. Он оказывает влияние на все виды обмена веществ в организме: повышает проникновение глюкозы в ткани организма, способствует ее утилизации, снижает содержание гликогена в печени и повышает его количество в мышцах, повышает интенсивность синтеза белка и замедляет распад последнего.

20

Основным способом введения инсулина в организм человека является подкожные или внутримышечные инъекции препарата. Попытки введения инсулина наиболее физиологическим и удобным для больных пероральным путем оказались безуспешными, поскольку инсулин легко деградирует под действием пищеварительных ферментов, что приводит к потере его биологической активности.

25

Главным препятствием, возникающим на пути создания пероральных форм инсулина является его низкая устойчивость к действиям протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта.

30

За последние десятилетия были предприняты многочисленные попытки создания пероральных форм инсулина, однако до сих пор не удалось создать эффективно действующий препарат, способный конкурировать по своей активности с инсулином, вводимым инъекционным путем.

Известен препарат инсулина для перорального введения, представляющий собой водно – масляную микроэмульсию, состоящую из инсулина, липидов и протеазного ингибитора. Микроэмульсия покрывается затем карбоксиметилцеллюлозой (1).

5 Существенным недостатком этого препарата, наряду с трудоемкой и дорогостоящей технологией изготовления, является носитель – карбоксиметилцеллюлоза, которая подвержена воздействию микроорганизмов, а также способна сорбировать большое количество инсулина, в результате чего полученная форма не удовлетворяет требованиям эффективного перорального
10 препарата инсулина.

Известно твердое инсулинсодержащее лекарственное средство, состоящее из ядра, содержащего инсулин и вспомогательные веществ, и оболочки из биodeградируемого пленкообразующего полимерного материала (2).

Средство изготавливают введением в твердую желатиновую капсулу или
15 таблетку 1–40 мг кристаллического инсулина и 200 мг стехиометрической смеси 5-метоксисалициловой кислоты и бикарбоната натрия. Затем капсулу (таблетку) покрывают сополимером гидроксиэтилметакрилата и стирола, сшитым дивинилазобензолом. Оболочка устойчива к действию среды желудка и тонкого кишечника, но распадается в толстом кишечнике под действием присутствующих там микроорганизмов.
20

Недостатком этого средства является низкая эффективность и неопределенное время достижения максимального эффекта. Пероральное введение крысам указанного средства, содержащего 1 ед. инсулина, приводит к уменьшению концентрации глюкозы в крови на 20% через 9 часов после введения. В то же время подкожное введение раствора инсулина в дозе 0,1 или
25 1,0 ед. приводит к снижению уровня глюкозы в крови на 39 и 63 % соответственно. Максимальный гипогликемический эффект для отдельных животных достигается в период от 1 до 9 часов, а у некоторых животных эффект уменьшения концентрации глюкозы отсутствует и через 10 часов после введения
30 лекарственного средства.

Известно твердое инсулинсодержащее лекарственное средство, состоящее из ядра, содержащего инсулин, ингибитор протеолитических ферментов

и вспомогательные вещества, и желудочно – резистентной оболочки (3 и 4).

В качестве ингибитора протеолитических ферментов лекарственное средство содержит ингибитор трипсина из сои, а в качестве вспомогательных веществ – холат натрия и лактозу. Лактозу используют в качестве неактивного наполнителя, а холат натрия – в качестве соединения, повышающего проницаемость инсулина через стенки кишечника.

Недостатком этого средства является низкая эффективность. Так, при пероральном введении средства здоровым собакам при дозе инсулина 40 ед./кг веса животного максимальное снижение концентрации глюкозы в крови животного составляет 18%, в то время как с помощью подкожной инъекции аналогичного гипогликемического эффекта можно достичь при дозе инсулина в 10 раз меньшей. Кроме того, указанное средство, содержащее ингибитор трипсина из сои, обладает избирательным действием по отношению к различным видам животных, иными словами не является универсальным. Так, при пероральном применении оно проявляет активность по отношению к собакам и не активно по отношению к крысам (4).

Известно инсулинсодержащее лекарственное средство, предназначенное для лечения больных сахарным диабетом пероральным путем, состоящее из ядра, содержащего инсулин, белковый ингибитор протеолитических ферментов, представляющий собой сшитый гидрофильный полимер, модифицированный овомукоидом, и вспомогательных веществ и желудочно – резистентной оболочки (5).

Средство содержит 10 ЕД инсулина на 1 таблетку. Средство обеспечивает статически достоверный гипогликемический эффект на различных моделях млекопитающих, включая человека, т.е. носит универсальный характер.

Причем дозы, требуемые для достижения необходимого терапевтического действия, являются сравнимыми с уровнями для инъекционного инсулина. Однако средство обладает невысокой устойчивостью, срок эксперимента до 50 суток, а также сравнительно невысокой удельной активностью 20 ЕА на 1 г. сухой таблетки.

Известен способ получения инсулинсодержащих полимерных гидрогелей, включающий иммобилизацию инсулина в объеме сшитого полимера,

модифицированного ингибитором протеолитических ферментов - овомукоидом (6).

Способ позволяет получить средство, обладающее активностью, составляющей 60 - 70% активности препарата инсулина при подкожном введении. Однако содержание инсулина в 1г. гидрогеля является невысоким.

Наиболее близким к предлагаемому изобретению является способ получения препарата для перорального применения, включающий инкубацию инсулина с эритроцитами в соотношении 1 - 4 : 100 в присутствии сшивающего агента в конечной концентрации 0,15 - 0,25% (7).

В результате получен препарат с содержанием 1000 Е/1г сухой массы со сроком хранения в лиофилизированном виде до нескольких лет.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Задача предлагаемого изобретения состоит в создании инсулинсодержащего средства для перорального применения, т.е. устойчивого к действию протеолитических ферментов в желудочно-кишечном тракте с повышенным содержанием инсулина в 1 г сухого вещества, что расширяет возможность применения средства в различных лекарственных формах.

Сущность изобретения состоит в том, что инсулинсодержащее средство для перорального применения представляет собой инсулин, иммобилизованный на эритроцитах свежей крови млекопитающих в присутствии сшивающего агента, при соотношении, в масс %: инсулин : эритроциты свежей крови млекопитающих 5 - 10:100 и вспомогательное вещество с содержанием инсулина в лиофилизированной форме 1250 - 2000 Е инсулина на 1г. сухой массы.

Указанное средство в качестве вспомогательного вещества может содержать желатин в количестве от 1 до 2,5%

Указанное средство включает в качестве эритроцитов при иммобилизации инсулина эритроциты, выделенные из свежей крови свиньи, или лошади, или человека.

Указанное средство в качестве сшивающего агента может содержать глутаровый диальдегид.

Способ получения инсулинсодержащего лекарственного средства для перорального применения включает выделение эритроцитов из свежей крови млекопитающих, их инкубацию с инсулином при соотношении, масс %: инсулин : эритроциты из свежей крови млекопитающих 5 – 10: 100 при конечном
5 содержании сшивающего агента 0,05 – 0,35% в течение 4 – 6 часов при 4 – 8°C, при этом в процессе выделения эритроцитов на кровь воздействуют центробежными силами величиной 350 – 1100*g в течение 15 – 30 минут, а при инкубации инсулина с эритроцитами производят маятниковое качание смеси с частотой 0,1 – 0,5 Гц, причем отмывку иммобилизованного инсулина осу-
10 ществляют в несколько циклов при воздействии в каждом цикле центробежных сил величиной 350 – 1100*g в течение 0,5 – 10 минут.

Указанные условия иммобилизации позволяют повысить содержание инсулина в иммобилизованном продукте до 1250 – 2000 Е инсулина в 1г сухого вещества.

15 Технический результат изобретения заключается в том, что при сохранении устойчивого гипогликемического эффекта повышается активность и сохраняемость полученной лекарственной формы не только в лиофилизированной форме, но и в жидком виде.

20 ЛУЧШИЙ ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение реализуется следующим образом.

Пример 1: Эритроциты выделяли из свежей крови с добавлением 1/10 объема 3,8% - ного цитрата натрия при воздействии центробежных сил 400*g
25 в течение 30 минут при 4°C Эритроциты отмывали дважды четырехкратным объемом 0,15М раствора хлористого натрия. К 20 мл взвеси эритроцитов добавляли 10 мл 0,1М раствора фосфатного буфера pH 6,8, содержащего 0,15М хлористого натрия, 50 мл 1% раствора кристаллического инсулина и 1% раствор глутарового диальдегида до конечной концентрации в растворе 0,05% и
30 инкубировали смесь при маятниковом покачивании с частотой 0,5 Гц при 6°C. в течение 6 часов, соотношение инсулин: эритроциты 5 :100. Затем суспензию отмывали от не связавшегося инсулина и глутарового диальдегида десять раз

десятикратными объемами 0,15М раствора хлористого натрия при воздействии центробежных сил величиной 1100*g в течение 5 минут. После последней промывки к осадку добавляли в качестве стабилизатора раствор желатина до конечной концентрации 2,5%, тщательно перемешивали 10 минут при комнатной температуре и лиофильно высушивали.

Получили 2 г готового продукта, представляющего собой порошок бурого цвета с содержанием 1250 Е инсулина на 1 г сухого продукта.

Пример 2: Получение инсулинсодержащего лекарственного средства как в примере 1, за исключением того, что добавляли 100 мг 1% - ного раствора кристаллического инсулина, а затем глутаровый диальдигид до конечной концентрации 0,35%. Соотношение инсулин : эритроцита 10:100. Смесь инкубировали 4 часа. Перед лиофилизацией добавляли желатин до конечной концентрации 1%.

Получили готовый продукт с содержанием инсулина 2000 Е на 1 г сухого продукта. Соотношение инсулин : эритроциты 10 : 100. Перед употреблением препарат эмульгировали в воде до необходимой концентрации.

Пример 3: Испытание инсулинсодержащего лекарственного средства проводили на крысах с экспериментальным диабетом, вызванным стрептозотоцином. Крысам-самцам вводили внутрибрюшинно стрептозотоцин из расчета 120мг/Кг массы животного. Стрептозотоцин растворяли в цитратном буфере pH 4,5 непосредственно перед введением. Через 48 часов животным через зонд вводили инсулинсодержащего лекарственного средства, иммобилизованного с помощью глутарового диальдигида из расчета 15 – 20 ед. инсулина в препарате (на одно животное), приготовленном по примеру 1, и через 3 часа у животных определяли в крови содержание глюкозы. Контролем служили животные с стрептозотоциновым диабетом, не получавшие инсулинсодержащего лекарственного средства.

Как видно из данных таблицы 1, у животные с стрептозотоциновым диабетом через 3 часа после введения инсулинсодержащего лекарственного средства уровень глюкозы в крови снижался в среднем на 65% по сравнению с диабетическими животными, не получавшими инсулинсодержащего лекарственного средства.

Пример 4: инсулинсодержащее лекарственное средство, полученное по примеру 1, вводили взрослым мышам – самцам массой 20 грамм через зонд в объеме 0,2 мл. Животные получали 2,0 – 2,5 ед. инсулина в инсулинсодержащем лекарственном средстве. Содержание глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом. Результаты приведены в таблице 2.

Из приведенных данных видно, что инсулинсодержащее лекарственное средство при введении мышам снижает уровень глюкозы в крови в среднем на 55% по сравнению с животными не получавшими инсулинсодержащее лекарственное средство.

Пример 5: Крысам – самцам массой 150-180 г. вводили через зонд в пищевод инсулинсодержащее лекарственное средство, полученные по примеру 2 из расчета 10-15 ед. И через 3 – 6 часов определяли уровень глюкозы. Контролем служили крысы не получавшие инсулинсодержащее лекарственное средство. Данные приведены в таблице № 3.

Как видно из данных таблицы 3 у крыс, получавших инсулинсодержащее лекарственное средство через 3 и 6 часов происходит значительное снижение уровня глюкозы в крови, составляющее 52% и 53% соответственно к исходному уровню, в то время как у контрольных животных уровень глюкозы в крови в том же интервале времени достоверно не менялся.

Лекарственное средство в процессе изготовления или в готовом виде может быть обработано желатином или каким либо другим инертным соединением, а перед употреблением суспензироваться в воде. Лекарственное средство может быть изготовлено в виде таблеток, защищенных каким либо инертным по отношению к нему соединением, а также применяться в виде суспензии, сохраняющейся при +4°C не менее 3 – х месяцев.

Таблица 1

Группы животных	Количество животных	Глюкоза в крови, мМ/л		% снижения к контролю
		$M \pm m$	p	

Без инсулинсодержащего лекарственного средства (норма, 100%) Инсулинсодержащее ле- карственное средство со- гласно изобретения	20	16,10±0,74		65
	20	5,62±0,44	<0,01	

Таблица 2

Группы животных	Коли- чество живот- ных	Глюкоза в крови мм/л		% сниже- ния к норме
		среднее	пределы колебаний	
Без инсулинсодержащего лекарственного средства (норма, 100%)	10	14,20	13,80±4,22	57
Инсулинсодержащее ле- карственное средство со- гласно изобретения	10	6,21	5,74±1,76	

Таблица 3

Группы животных	Количе- ство жи- вотных	Глюкоза в крови, ммоль/л				
		Исход- ный	через 3 ч	% сни- жения	через 6ч	% сниже- ния
Инсулинсодержащее лекарственное сред- ство перорального применения Контроль без инсулин- содержащего лекарст- венного средства	10	15,5±2,6<	7,5±2,4 p<0,01	52	7,24±1,78 p<0,01	53
	10	15,6±2,5	14,1±2,5 p>0,5	45	14,1±2,6 p>0,5	2,1

Таблица 4

Длительность хранения в годах	Содержание глюкозы в крови** в мм/л		%снижения
	исходный	через 3 часа	
0,01	$15,5 \pm 1,0$	$6,2 \pm 0,5$	60
0,5	$14,8 \pm 0,9$	$5,6 \pm 0,4$	62
1	$16,1 \pm 0,7$	$6,7 \pm 0,6$	58
2	$15,0 \pm 0,9$	$6,1 \pm 0,5$	59
4	$16,5 \pm 0,7$	$6,7 \pm 0,7$	61
5	$14,9 \pm 0,5$	$5,9 \pm 0,6$	6,0

* лиофильно высушенное

**введение перорально средства крысам со стрептозотоциновым диабетом

ТЕХНИЧЕСКАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

Инсулинсодержащее лекарственное средство для перорального применения может быть использовано не только при лечении сахарного диабета, но также при других видах патологии, сопровождающихся гипергликемией (обширные хирургические раны, термические повреждения, септические состояния, геморрагический шок, анестезия и др.), а также при патологических со-

стояниях, характеризующихся повышенным распадом белка и сниженным его синтезом (различные стадии ожоговой болезни, нефропатии и т.д.).

5

10

15

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Инсулинсодержащее лекарственное средство для перорального применения, содержащее инсулин и вспомогательное вещество, отличающееся тем, что оно содержит инсулин иммобилизованный на эритроцитах свежей крови млекопитающих в присутствии сшивающего агента при соотношении, в масс%:

	инсулин	5 – 10
	эритроциты, выделенные	
10	из свежей крови млекопитающих	100
	и представляет собой лиофилизированную форму с содержанием 1250 – 2000Е инсулина на 1 г сухой массы.	

2. Средство по п.1, отличающееся тем, что в качестве вспомогательного вещества оно содержит желатин.

- 15 3. Средство по любому из пп. 1 или 2, отличающееся тем, что содержание вспомогательного вещества составляет 1 – 2,5 масс%.

4. Средство по любому из пп. 1 – 3, отличающееся тем, что в качестве эритроцитов используют эритроциты, выделенные из свежей крови свиньи, или крупного рогатого скота, или лошади.

- 20 5. Средство по любому из пп. 1 – 3, отличающееся тем, что оно содержит эритроциты, выделенные из свежей крови человека.

6. Средство по любому из пп. 1 – 5, отличающееся тем, что в качестве сшивающего агента оно содержит глутаровый диальдегид.

- 25 7. Способ получения инсулинсодержащего лекарственного средства для перорального применения, включающий выделение эритроцитов, из свежей крови млекопитающих, их инкубацию с инсулином в присутствии сшивающего агента, отмывку иммобилизованного инсулина физиологическим раствором, добавление стабилизатора и лиофилизацию, отличающийся тем, что инкубацию эритроцитов с инсулином проводят при соотношении инсулин: эритроциты – 5 – 10 : 100 и при содержании сшивающего агента в конечной концентрации 0,5 – 0,35% при 4 – 8°C в течении 4 – 6 часов, при этом в процессе выделения эритроцитов на кровь воздействуют центробеж-
- 30

ными си-лами величиной 350 – 1100*g в течении 15 – 30 минут, а при инкубации инсулина с эритроцитами производят маятниковое качание смеси с частотой 0,1 – 0,5 Гц, причем отмывку иммобилизованного инсулина осуществляют в несколько циклов, при воздействии в каждом цикле центробежных сил
5 величиной 350 – 1100*g в течении 0,5 – 10,0 минут.

8.Способ по п.7, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что в качестве стабилизатора используют желатин.

9.Способ по п.8, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что в качестве стабилизатора используют желатин в количестве 1 – 2,5 масс%.

10 10.Способ по любому из пп. 7 – 9, о т л и ч а ю щ е е с я тем, что в качестве эритроцитов используют эритроциты, выделенные из свежей крови свиньи, или крупного рогатого скота, или лошади.

11.Способ по любому из пп. 7 – 9, о т л и ч а ю щ е е с я тем, что оно содержит эритроциты выделенные из свежей крови человека.

15 12.Способ по любому из пп. 7 – 11, о т л и ч а ю щ е е с я тем, что в качестве сшивающего агента оно содержит глутаровый диальдегид.

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

20 1.Cho Y.W., Flynn M., Lancet, 1989, # 30, p.1518 Saffran M., Kumar G.S..

2.Savarlar C., et al., A new approach to the oral administration of insulin and other peptide drugs, Science, 1986, v.233,pp.1081-1084.

3.Ehud Ziv, Miriam Kidron, Itamar Raz et al., Oral administration of insulin of solid form to nonbiabetic and diabetic dogs. Journal of Pharmaceutical Science
25 1994, x.83, # 6 pp.792-794.

4.Kidron M., Krausz M., Raz I et al., The absorption of insulin: from the intestine in dogs, Nenside. Surfactants. Deterg. 19989, v.26, #5, pp. 352-354

5.Ru №2117488 C1, 20.08.98

6.Ru №2066551 C1, 20.09.96

30 7.Ru №2058788 C1, 20.04.96

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 99/00463

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K 38/28; A61P 3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K 38/28, 47/42, 47/48; A61P 3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0127535 A2 (HADASSAH MEDICAL ORGANIZATION) 05 December 1984 (05.12.84), the abstract	1-6
A	US 5438040 A (PROTEIN DELIVERY, INC.) 01 August 1995 (01.08.95), the abstract	1-6, 7-12
A	WO 96/31231 A1 (ELAN CORPORATION, PLC.) 10 October 1996 (10.10.96), the abstract	1-6
A	WO 96/37215 A1 (PHARMA VENE, INC.) 28 November 1996 (28.11.96), the abstract	1-6
A	US 5698515 A (INSTITUT NEFTEKHIMICHESKOGO SINTEZA) 16 December 1997 (16.12.97), the abstract	1-6
A	WO 99/40932 A1 (MODI, PANKAJ) 19 August 1999 (19.08.99) the abstract, page 5, lines 6-17 of the description	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 May 2000 (16.05.00)

Date of mailing of the international search report

25 May 2000 (25.05.00)

Name and mailing address of the ISA/

Facsimile No.

R.U.

Authorized officer

Telephone No.



7

8

9

10

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
PCT/RU 99/00463

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 38/28; A61P 3/10

Согласно международной патентной классификации (МПК-7)

В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-7:

A61K 38/28, 47/42, 47/48; A61P 3/10

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	EP 0127535 A2 (HADASSAH MEDICAL ORGANIZATION) 05.12.84, реферат	1-6
A	US 5438040 A (PROTEIN DELIVERY, INC.) Aug. 1, 1995, реферат	1-6, 7-12
A	WO 96/31231 A1 (ELAN CORPORATION, PLC.) 10 October 1996 (10.10.96), реферат	1-6
A	WO 96/37215 A1 (PHARMA VENE, INC.) 28 November 1996 (28.11.96), реферат	1-6
A	US 5698515 A (INSTITUT NEFTEKHIMICHESKOGO SINTEZA) Dec. 16, 1997, реферат	1-6
A	WO 99/40932 A1 (MODI, PANKAJ) 19 August 1999 (19.08.99) реферат, с. 5, строки 6-17 описания	1-12

☐ последующие документы указаны в продолжении графы ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылаемых документов:	приоритета и приведенный для понимания изобретения
A документ, определяющий общий уровень техники	X документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень
E более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее	Y документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории
O документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.	& документ, являющийся патентом-аналогом
P документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета и т.д.	"&" документ, являющийся патентом-аналогом
"P" документ, опубликованный до даты международной подачи,	

Дата действительного завершения международного поиска: 16 мая 2000 (16.05.2000)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 25 мая 2000 (25.05.2000)

Наименование и адрес Международного поискового органа:
Федеральный институт промышленной собственности
Россия, 121858, Москва, Бережковская наб., 30-1
Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:

С.Мельникова

Телефон № (095) 240-25-91



3
1
6

1
1
2